

(51)Int.Cl.⁶

識別記号

F I

A 6 1 K 7/48
7/00A 6 1 K 7/48
7/00C
F
J
W

審査請求 未請求 請求項の数 6 F D (全 12 頁) 最終頁に続く

(21)出願番号

特願平9-342265

(22)出願日

平成9年(1997)11月26日

(71)出願人 000135324

株式会社ノエビア

兵庫県神戸市中央区港島中町6丁目13番地の1

(72)発明者 上野 省一

滋賀県八日市市岡田町字野上112-1 株式会社ノエビア製品研究所内

(72)発明者 山田 康博

滋賀県八日市市岡田町字野上112-1 株式会社ノエビア製品研究所内

(72)発明者 竹井 増美

滋賀県八日市市岡田町字野上112-1 株式会社ノエビア滋賀中央研究所内

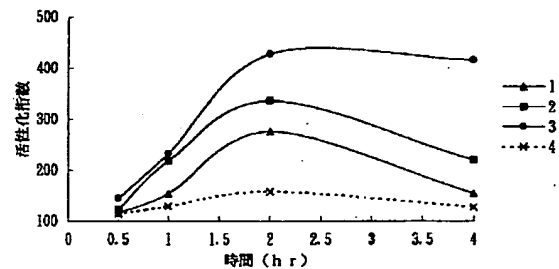
(74)代理人 竹井 増美

(54)【発明の名称】 皮膚外用剤

(57)【要約】

【課題】 保湿作用、角化正常化作用及び真皮線維芽細胞活性化作用が相乗的に増強され且つ持続的であり、有効な皮膚の老化症状の改善、防止作用、肌荒れ改善作用及び美肌作用を有し、さらに低刺激性を示す皮膚外用剤を得る。

【解決手段】 2-ヒドロキシ脂肪酸の1種又は2種以上、水酸化アルカリ溶液を作用させて異性化させた糖の混合物、キトサン及びその誘導体より選択される1種又は2種以上、及びアミノ酸及びその誘導体の1種又は2種以上を含有させる。2-ヒドロキシ脂肪酸としては炭素数2～10のもの、水酸化アルカリ溶液を作用させて得る異性化糖混合物としては、グルコース又はラクトースの異性化物或いはこれらの混合物、アミノ酸としてはグリシン、L-アラニン、L-セリン、L-スレオニン、L-アスパラギン酸、L-グルタミン酸、L-アルギニン、L-リジン、L-トリプトファン、L-プロリン、グリシルグリシン及びトリメチルグリシンが好ましい。



【特許請求の範囲】

【請求項1】 2-ヒドロキシ脂肪酸の1種又は2種以上、水酸化アルカリ溶液を作用させて異性化させた糖の混合物、キトサン及びその誘導体より選択される1種又は2種以上、及びアミノ酸及びその誘導体より選択される1種又は2種以上を含有して成る皮膚外用剤。

【請求項2】 2-ヒドロキシ脂肪酸の1種又は2種以上が、炭素数2～10の2-ヒドロキシ脂肪酸より選択されることを特徴とする、請求項1に記載の皮膚外用剤。

【請求項3】 水酸化アルカリ溶液を作用させて異性化させた糖の混合物が、グルコース又はラクトースを異性化させたもの、及びこれらの混合物より選択されることを特徴とする、請求項1又は請求項2に記載の皮膚外用剤。

【請求項4】 キトサン及びその誘導体の分子量が、10,000～100,000であることを特徴とする、請求項1～請求項3に記載の皮膚外用剤。

【請求項5】 アミノ酸及びその誘導体より選択される1種又は2種以上が、グリシン、L-アラニン、L-セリン、L-スレオニン、L-アスパラギン酸、L-グルタミン酸、L-アルギニン、L-リジン、L-トリプトファン、L-プロリン、グリシルグリシン及びトリメチルグリシンより選択されることを特徴とする、請求項1～請求項4に記載の皮膚外用剤。

【請求項6】 皮膚外用剤が化粧料であることを特徴とする、請求項1～請求項5に記載の皮膚外用剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、保湿作用、角化正常化作用及び真皮線維芽細胞活性化作用が相乗的に増強され且つ持続的であり、有効な皮膚の老化症状の改善、防止作用、肌荒れ改善作用及び美肌作用を有し、さらに低刺激性を示す皮膚外用剤に関する。さらに詳しくは、2-ヒドロキシ脂肪酸の1種又は2種以上、水酸化アルカリ溶液を作用させて異性化させた糖の混合物、キトサン及びその誘導体より選択される1種又は2種以上、及びアミノ酸及びその誘導体の1種又は2種以上を含有して成る皮膚外用剤に関する。

【0002】

【従来の技術】2-ヒドロキシ脂肪酸が、皮膚の角化異常の改善に対し優れた効果を有し、また真皮線維芽細胞を活性化して皮膚のしわ、しみ等の老化症状を改善し得ることがユージーン・ジェイ・ヴァン・スコット氏らにより報告され(Cutis 43 (3) 222-228 (1989), 特開平5-139947号公報等)、それらを含有する化粧料等皮膚外用剤も上市されている。

【0003】しかしながら、皮膚のしわやしみ等の老化症状を短期間で有効に改善しようとする、2-ヒドロキシ脂肪酸をかなり多量に配合する必要がある、皮膚刺激性の発現が問題となっていた。また、2-ヒドロキシ脂肪

酸の作用が一過性であることから、有効な作用を得るには1日に何度も皮膚に適用する必要がある、煩雑であるばかりか皮膚刺激反応を増悪する結果となっていた。

【0004】

【発明が解決しようとする課題】そこで本発明においては、2-ヒドロキシ脂肪酸の含有量をできるだけ低減するとともに、その皮膚刺激性を緩和し、且つ保湿作用、角化正常化作用及び真皮線維芽細胞活性化作用が相乗的に増強され且つ持続的であり、有効な皮膚の老化症状の改善、防止作用、肌荒れ改善作用及び美肌作用を有する皮膚外用剤を得ることを目的とした。

【0005】

【課題を解決するための手段】上記の課題を解決するため種々検討した結果、本発明者らは、水酸化アルカリ溶液を作用させて異性化させた糖の混合物と、キトサンやその誘導体及びアミノ酸やその誘導体を、2-ヒドロキシ脂肪酸と併用して含有させることにより、保湿作用、角化正常化作用及び真皮線維芽細胞活性化作用が相乗的に向上且つ持続し、有効な効果を得るのに必要な2-ヒドロキシ脂肪酸の配合量を大幅に低減することができ、さらに予測を超える肌荒れ改善作用及び美肌作用が得られることを見だし、本発明を完成するに至った。

【0006】すなわち本発明は、2-ヒドロキシ脂肪酸の1種又は2種以上、水酸化アルカリ溶液を作用させて異性化させた糖の混合物、キトサン及びその誘導体より選択される1種又は2種以上、及びアミノ酸及びその誘導体の1種又は2種以上を皮膚外用剤基剤に含有させて成る。

【0007】

【作用】本発明において、各構成成分の併用により得られる線維芽細胞の相乗的且つ持続的な活性化作用と、角質除去作用の相乗的向上について、以下に示す。

【0008】まずヒト由来線維芽細胞を、1ウェル当たり 2.0×10^4 個となるように96穴マイクロプレートに播種し、24時間後に表1に示す各試料を、同表中に示す最終濃度となるように添加した1.0容量%の牛胎仔血清を含有するダルベッコ修正基礎栄養培地(DMEM)にて、37℃で培養した。培養開始後0.5, 1, 2及び4時間後に2-(4,5-ジメチル-2-チアゾリル)-3,5-ジフェニルテトラゾリウムブロミド(MTT)を $20 \mu\text{g}/\text{ml}$ 含有するDMEMに交換して37℃で2時間培養し、テトラゾリウム環の開環により生じるフォルマザンを560nmにおける吸光度により測定した。なお、1.0容量%牛胎仔血清添加DMEMのみで培養した系を対照とし、5.0容量%牛胎仔血清添加DMEMで培養した系を陽性対照とした。結果は、対照における吸光度を100.0として表した活性化指数と、各試料を含む培地中での培養時間との関係により、図1に示した。なお表1中の異性化糖混合物は、後述する製造例に係るものであり、その組成は表2に示す通りである。

【表1】

試料	成分	最終濃度
1	2-ヒドロキシ酢酸	0.1 mM
2	2-ヒドロキシ酢酸 異性化糖混合物	0.1 mM 0.0005 重量%
3	2-ヒドロキシ酢酸 異性化糖混合物 キトサン (分子量 10,000) グリシン	0.1 mM 0.0005 重量% 0.001 μM 10.0 mM

【表2】

成分	含有量 (重量%)
ブシコース	0.5
D-グルコース	0.2
マンノース	3.8
フルクトース	37.0
L-グルコース	53.8
ガラクトース	1.3
ラクトース減成物質	0.9
ラクトース	2.5

【0009】図1において、2-ヒドロキシ酢酸のみを含む試料1を添加した場合（1）には、活性化指数は培養2時間後で最大（275.4）となり、それ以降は減少していた。2-ヒドロキシ酢酸と異性化糖混合物を含む試料2を添加した場合（2）にも、やはり活性化指数は培養2時間後に最大となっていたが、活性化指数は336.3と線維芽細胞活性化作用の増強が認められた。一方、2-ヒドロキシ酢酸、異性化糖混合物、キトサン及びグリシンを含有する試料3を添加した場合（3）には、活性化指数は427.8に達し、培養4時間後においても低下することなく高く維持されていた。すなわち、本発明の必須成分である2-ヒドロキシ脂肪酸、異性化糖混合物、キトサン及びアミノ酸を含有する場合、線維芽細胞の活性化が相乗的に増強され、且つ持続性となることが示された。なお陽性対照（4）についても、活性化指数は培養2時間後に最大（157.5）となった。

【0010】次いで、表3に示す成分を含有する水溶液を試料として角質除去作用を評価した。評価は、角質増殖症を呈する患者10名を1群とし、各群に表3の各試料液をブラインドにて1日2回、0.5mlずつ手甲部に1週間使用させ、使用開始前及び使用終了後の角質層の状態を、テープストリッピングして採取した標本について顕微鏡観察により比較して行った。角質層の状態は多重剥離度により評価し、表4に示す判定基準に従って点数化し、10名の平均値を求めて表5に示した。

【表3】

試料	成分	濃度 (w/v%)
1	2-ヒドロキシ酢酸	0.01
2	異性化糖混合物	1.00
3	キトサン (分子量 10,000)	0.10
4	グリシン	0.10
5	2-ヒドロキシ酢酸 異性化糖混合物	0.01 1.00
6	2-ヒドロキシ酢酸 キトサン (分子量 10,000)	0.01 0.10
7	2-ヒドロキシ酢酸 グリシン	0.01 0.10
8	2-ヒドロキシ酢酸 異性化糖混合物 キトサン (分子量 10,000) グリシン	0.01 1.00 0.10 0.10

【表4】

多重剥離度	評価点
ほとんど認められない	0
わずかに認められる	1
かなり認められる	2
顕著に認められる	3

【0011】

【表5】

試料	使用前	使用后
1	2.9	1.7
2	2.9	2.5
3	2.8	2.6
4	2.7	2.2
5	2.9	1.6
6	2.8	1.7
7	2.8	1.4
8	2.8	0.7

表5より明らかなように、本発明の必須成分である2-ヒドロキシ酢酸、異性化糖混合物、キトサン及びグリシンを含有する試料8塗布群では、使用後の角質の多重剥離度は顕著に改善されており、過剰な角質増殖により剥離せずに蓄積された角質が良好に除去されることが示された。これに対し、2-ヒドロキシ酢酸を単独で含有する試料1と、2-ヒドロキシ酢酸と異性化糖混合物、キトサン及びグリシンのそれぞれとを含有する試料5～試料7使用群では、角質多重剥離度の改善は認められたが、その程度は試料8使用群に比べて低く、また異性化糖混合物、キトサン及びグリシンを各単独で含有する試料2～試料4使用群では、有意な角質多重剥離度の改善は認められなかった。

【0012】

【発明の実施の形態】本発明において2-ヒドロキシ脂肪酸としては、炭素数2～10のものが好ましく使用できる。たとえば、2-ヒドロキシ酢酸（グリコール酸）、2-ヒドロキシプロピオン酸（乳酸）、2-ヒドロキシブタン酸（2-ヒドロキシ酪酸）、2-ヒドロキシペンタン酸（2-ヒドロキシ吉草酸）、2-ヒドロキシヘキサン酸（2-ヒドロキシカブロン酸）、2-ヒドロキシヘプタン酸（2-ヒドロキシエナント酸）、2-ヒドロキシオクタン酸（2-ヒドロキシカプリル酸）、2-ヒドロキシノナン酸（2-ヒドロキシペラルゴン酸）、2-ヒドロキシデカン酸（2-ヒドロ

キシカプリン酸)といった2位に水酸基を有する直鎖飽和脂肪酸、2-ヒドロキシプロペン酸(2-ヒドロキシアクリル酸)、2-ヒドロキシ-trans-2-ブテン酸(2-ヒドロキシクロトン酸)、2-ヒドロキシ-cis-2-ブテン酸(2-ヒドロキシイソクロトン酸)、2-ヒドロキシ-2-ヘキセン酸、2-ヒドロキシ-3-ヘキセン酸、2-ヒドロキシ-4-ヘキセン酸、2-ヒドロキシ-5-ヘキセン酸、2-ヒドロキシ-2-ヘプテン酸、2-ヒドロキシ-3-ヘプテン酸、2-ヒドロキシ-5-ヘプテン酸、2-ヒドロキシ-6-ヘプテン酸、2-ヒドロキシ-cis-2-オクテン酸、2-ヒドロキシ-trans-2-オクテン酸、2-ヒドロキシ-3-オクテン酸、2-ヒドロキシ-cis-2-ノネン酸、2-ヒドロキシ-trans-2-ノネン酸、2-ヒドロキシ-3-ノネン酸、2-ヒドロキシ-2-デセン酸、2-ヒドロキシ-4-デセン酸、2-ヒドロキシ-9-デセン酸等の2位に水酸基を有する直鎖モノエン酸、2-ヒドロキシ-2,4-ヘキサジエン酸(2-ヒドロキシソルビン酸)等の2位に水酸基を有するジエン酸、2-ヒドロキシ-3-メチルブタン酸(2-ヒドロキシイソ吉草酸)、2-ヒドロキシ-2-エチルブタン酸、2-ヒドロキシ-2-メチルペンタン酸、2-ヒドロキシ-4-メチルペンタン酸(2-ヒドロキシイソカプロン酸)、2-ヒドロキシ-2-エチルヘキサン酸、2-ヒドロキシ-7-メチルオクタン酸(2-ヒドロキシイソノナン酸)等の2位に水酸基を有する分岐鎖脂肪酸、酒石酸、リンゴ酸等の2位に水酸基を有するジカルボン酸、クエン酸等の2位に水酸基を有するトリカルボン酸などが挙げられ、これらより1種又は2種以上を選択して用いる。皮膚外用剤中における含有量としては、製剤安定性、バイオアベイラビリティ等を考慮すると、0.01~5.0重量%程度が適切である。

【0013】本発明における第二の必須成分である、水酸化アルカリ溶液を作用させて異性化させた糖の混合物は、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の水酸化アルカリ溶液により糖を異性化させて得た反応生成混合物であり、特にグルコース又はラクトースを異性化させたもの、或いはこれらの混合物が好ましく用いられる。これらは、特公昭48-1504において記載された方法等により製造することができる。皮膚外用剤中における含有量としては、製剤安定性、バイオアベイラビリティ等を考慮すると、0.01~10.0重量%程度が適切である。

【0014】本発明における第三の必須成分であるキトサン及びその誘導体としては、分子量10,000~100,000程度のキトサン及び部分脱アセチル化キチン、N-トリメチル化キトサン等の4級化誘導体等が挙げられ、これらより1種又は2種以上を選択して用いる。皮膚外用剤中における含有量としては、製剤の物理的特性への影響等を考慮して、 1.0×10^{-6} ~1.0重量%程度が適切である。

【0015】本発明における第四の必須成分であるアミノ酸及びその誘導体としては、グリシン、L-アラニン、

L-バリン、L-ロイシン、L-イソロイシン等のモノアミノモノカルボン酸、L-アスパラギン酸、L-グルタミン酸等のモノアミノジカルボン酸(酸性アミノ酸)、L-リジン、L-アルギニン等のジアミノモノカルボン酸(塩基性アミノ酸)、L-セリン、L-スレオニン等の水酸基を有するアミノ酸、L-アスパラギン、L-グルタミン等のアミド基を有するアミノ酸、L-システイン、L-シスチン、L-メチオニン等の含硫アミノ酸、L-フェニルアラニン、L-チロシン等の芳香環を有するアミノ酸、L-ヒスチジン、L-トリプトファン、L-プロリン、L-オキシプロリン等の複素環を有するアミノ酸、グリシルグリシン、グシルアラニン、アラニルアラニン等のジペプチド類、トリメチルグリシン等のメチル置換体などが挙げられ、これらより1種又は2種以上を選択して用いる。角化正常化作用や肌荒れ改善、美肌作用を向上させるには、グリシン、L-アラニン、L-セリン、L-スレオニン、L-アスパラギン酸、L-グルタミン酸、L-アルギニン、L-リジン、L-トリプトファン、L-プロリン、グリシルグリシン及びトリメチルグリシンが特に好ましく使用できる。これらアミノ酸及びその誘導体の皮膚外用剤中における含有量としては、製剤安定性、バイオアベイラビリティ等を考慮すると、0.01~10.0重量%程度が適切である。

【0016】本発明における上記各成分の含有量比としては、2-ヒドロキシ脂肪酸と水酸化アルカリ溶液を作用させて異性化させた糖の混合物とは、重量比にして1:10~10:1、2-ヒドロキシ脂肪酸とキトサン及びその誘導体とは、重量比にして10,000:1~1:100、2-ヒドロキシ脂肪酸とアミノ酸及びその誘導体とは、重量比にして1:100~100:1の範囲とすることが好ましい。

【0017】本発明に係る皮膚外用剤には、外用剤基剤に通常用いられる油脂類、ロウ類、炭化水素類、脂肪酸類、低級アルコール類、高級アルコール類、多価アルコール類、エステル類、界面活性剤、水溶性高分子化合物等を含有させることができる。さらに、他の皮膚細胞賦活剤、抗炎症剤、活性酸素種消去剤、美白剤、保湿剤、紫外線吸収剤、防腐防黴剤、香料等を含有させることができる。

【0018】本発明に係る皮膚外用剤は、ローション剤、乳剤、ゲル剤、クリーム、軟膏等の剤型で提供することができる。また、化粧水、乳液、クリーム、美容液、マッサージ剤、パック剤等の皮膚用化粧料、メイクアップベースローション、メイクアップベースクリーム、液状又はクリーム状のファンデーション等のメイクアップ化粧料、ハンドクリーム、レッグクリーム、ボディローション等の身体用化粧料などとしても提供することができる。

【0019】

【実施例】さらに本発明の特徴について、実施例により詳細に説明する。まず、以下の実施例において使用した

水酸化アルカリ溶液を作用させて異性化させた糖の混合物の製造例を次に示す。

【0020】D-グルコース1kgを精製水2,000mlに溶解し、攪拌しながら10(w/v)%水酸化ナトリウム溶液10mlを添加し、21~23℃で密封静置する。その後、常にpH9以上を保つように10(w/v)%水酸化ナトリウム溶液10mlずつを加えていき、合計60mlを添加した後、乳酸を添加してpHを6として反応を終了させ、I液とした。この段階において、L-グルコースとグルコース転換物（主としてフルクトース）の比が約6：4となる。一方、ラクトース1kgを同様に精製水2,000mlに溶解し、攪拌しながら10(w

/v)%水酸化ナトリウム溶液10mlを添加し、21~23℃で密封静置する。その後I液と同様に、pH9以上を保つように10(w/v)%水酸化ナトリウム溶液10mlずつを加えていき、合計140mlを添加した後、乳酸を加えてpHを6として反応を終了させ、II液とする。この段階で、異性化ラクトースとラクトース減成物（主としてガラクトース）の比が約5：5となる。前記I液とII液を19：1の割合で混合し、異性化糖混合物とする。この混合物は上記表2に示す組成を有する。

【0021】続いて、本発明の実施例の処方を示す。

【0022】

【実施例1】 皮膚用ローション剤

(1)エタノール	10.00 (重量%)
(2)2-ヒドロキシ酢酸	2.50
(3)異性化糖混合物	2.50
(4)キトサン (分子量10,000) 1.0重量%	0.25
懸濁液	
(5)グリシン	1.00
(6)パラオキシ安息香酸メチル	0.10
(7)精製水	83.65

製法：(1)~(6)を順次(7)に添加混合し、均一とする。

【0023】

【実施例2】 皮膚用乳剤

(1)ステアリン酸	0.2 (重量%)
(2)セタノール	1.5
(3)ワセリン	3.0
(4)流動パラフィン	7.0
(5)ポリオキシエチレン(10E.O.)モノオレイン酸	1.5
エステル	
(6)酢酸トコフェロール	0.5
(7)グリセリン	5.0
(8)パラオキシ安息香酸メチル	0.1
(9)トリエタノールアミン	1.0
(10)精製水	74.7
(11)乳酸	3.0
(12)異性化糖混合物	1.5
(13)キトサン (分子量11,000) 1.0重量%	0.5
懸濁液	
(14)L-アラニン	0.5

製法：(1)~(6)の油相成分を混合、加熱して均一に溶解し、70℃に保つ。一方、(7)~(10)の水相成分を混合、加熱して均一とし、70℃とする。この水相成分に前記油相成分を攪拌しながら徐々に添加して乳化し、冷

却後40℃にて(11)~(14)をあらかじめ混合、均一化して添加する。

【0024】

【実施例3】 皮膚用ゲル剤

(1)ジプロピレングリコール	10.00 (重量%)
(2)カルボキシビニルポリマー	0.10
(3)水酸化カリウム	0.02
(4)パラオキシ安息香酸メチル	0.10
(5)精製水	82.38
(6)2-ヒドロキシ酪酸	1.50

(7)酒石酸	2. 0 0
(8)異性化糖混合物	1. 4 0
(9)キトサン（分子量20, 000）1. 0重量%	2. 0 0
懸濁液	
(10)グリシルグリシン	0. 5 0

製法：(5)に(2)を均一に溶解した後、(1)に(4)を溶解し、次いで(3)を加えて増粘させ、(6)～(10)を混合後添加する。
【0025】

【実施例4】 皮膚用クリーム

(1)ミツロウ	6. 0 (重量%)
(2)セタノール	5. 0
(3)還元ラノリン	8. 0
(4)スクワラン	27. 5
(5)グリセリル脂肪酸エステル	4. 0
(6)親油型グリセリルモノステアリン酸エステル	2. 0
(7)ポリオキシエチレン(20E.O.)ソルビタン モノラウリン酸エステル	5. 0
(8)プロピレングリコール	5. 0
(9)2-ヒドロキシ酢酸	1. 0
(10)クエン酸	2. 0
(11)リンゴ酸	2. 0
(12)異性化糖混合物	1. 0
(13)キトサン（分子量15, 000）1. 0重量%	0. 2
懸濁液	
(14)部分脱アセチル化キチン（分子量30, 000, 脱アセチル化度55%）1. 0重量%水溶液	0. 1
(15)L-トリプトファン	0. 2
(16)トリメチルグリシン	0. 5
(17)パラオキシ安息香酸メチル	0. 1
(18)精製水	30. 4

製法：(1)～(7)の油相成分を混合、溶解して75℃に加熱する。一方、(8)～(18)の水相成分を混合、溶解して75℃に加熱する。次いで、上記水相成分に油相成分を添加して予備乳化した後、ホモミキサーにて均一に乳化し、冷却する。
【0026】

【実施例5】 水中油型乳剤性軟膏

(1)白色ワセリン	25. 00 (重量%)
(2)ステアリルアルコール	25. 00
(3)グリセリン	12. 00
(4)ラウリル硫酸ナトリウム	1. 00
(5)2-ヒドロキシ吉草酸	2. 50
(6)2-ヒドロキシグルタル酸	1. 50
(7)異性化糖混合物	3. 20
(8)キトサン（分子量25, 000）1. 0重量%	0. 25
懸濁液	
(9)L-アラニン	0. 50
(10)L-セリン	0. 10
(11)パラオキシ安息香酸メチル	0. 10
(12)精製水	28. 85

製法：(1)～(4)の油相成分を混合、溶解して均一とし、75℃に加熱する。一方、(5)～(12)の水相成分を混合、溶解して75℃に加熱し、これに前記油相成分を添加して乳化し、冷却する。
【0027】

【実施例6】 皮膚用リポソーム剤

(リボソーム)

(1)ホスファチジルコリン	22.5 (重量%)
(2)水素添加大豆レシチン	22.5
(3)コレステロール	2.0
(4)2-ヒドロキシ酢酸	2.0
(5)乳酸	2.0
(6)異性化糖混合物	3.0
(7)キトサン (分子量10,000) 1.0重量% 懸濁液	2.0
(8)L-チロシン	0.2
(9)L-アスパラギン酸	1.0
(10)精製水	42.8

製法：(1)～(9)を50℃にて(10)に分散させ、超音波処理してリボソームを形成させた後、遠心分離によりリボソームを回収する。

るように、10.0重量%エタノール水溶液に分散させる。

【0028】

(リボソーム液) 上記リボソームを10.0重量%とな

【実施例7】 柔軟化粧水

(1)エタノール	10.00 (重量%)
(2)グリセリン	8.00
(3)ヒドロキシプロピルメチルセルロース	0.02
(4)乳酸	1.00
(5)異性化糖混合物	0.50
(6)キトサン1.0重量%懸濁液	0.01
(7)ヒアルロン酸ナトリウム	0.01
(8)アミノ酸混合液	5.00
(9)パラオキシ安息香酸メチル	0.02
(10)香料	0.10
(11)精製水	75.34

製法：(1)に(9)、(10)を溶解し、(2)～(8)とともに順次(11)に添加して混合し、均一とする。なお(8)のアミノ酸混合液としては、表6に示す組成のものをを用いた。

【0029】

【表6】

成 分	含有量(重量%)
グリシン	5.0
L-アラニン	2.0
L-プロリン	0.2
L-トリプトファン	0.1
グリシルグリシン	0.5
精製水	92.2

【実施例8】 美肌クリーム

(1)スクワラン	5.00 (重量%)
(2)ミツロウ	1.00
(3)自己乳化型グリセリルモノステアリン酸 エステル	2.50
(4)ステアリルアルコール	1.00
(5)ホホバ油	3.00
(6)グリセリン	0.20
(7)2-ヒドロキシ酢酸	0.50
(8)乳酸	1.00
(9)クエン酸	0.50
(10)異性化糖混合物	2.00

(11)キトサン	0.01
(12)アミノ酸混合液	2.50
(13)パラオキシ安息香酸メチル	0.02
(14)精製水	78.75
(15)エタノール	2.00
(16)香料	0.02

製法：(1)～(5)の油相成分を混合、溶解して75℃に加熱する。一方、(6)～(14)の水相成分を混合、溶解して75℃に加熱する。次いで、上記水相成分に油相成分を添加して予備乳化した後、ホモミキサーにて均一に乳化

し、冷却後40℃にて(16)を(15)に溶解して加え、均一に混合する。なお(12)のアミノ酸混合液としては、表6に示す組成のものを用いた。

【0030】

〔実施例9〕 エモリエントクリーム（油中水型）

(1)流動パラフィン	30.00 (重量%)
(2)マイクロクリスタリンワックス	2.00
(3)ワセリン	5.00
(4)ジグリセリルジオレイン酸エステル	5.00
(5)L-グルタミン酸ナトリウム	1.60
(6)L-セリン	0.40
(7)L-イソロイシン	0.15
(8)プロピレングリコール	3.00
(9)2-ヒドロキシ酢酸	0.25
(10)2-ヒドロキシアジピン酸	0.25
(11)異性化糖混合物	0.10
(12)キトサン（分子量50,000）	1.0重量%
懸濁液	0.25
(13)パラオキシ安息香酸メチル	0.05
(14)精製水	51.85
(15)香料	0.10

製法：(5)、(6)を(14)の一部に溶解して50℃とし、50℃に加熱した(4)に攪拌しながら徐々に添加する。これをあらかじめ混合し70℃に加熱溶解した(1)～(3)及び(7)に均一に分散し、これに(8)～(13)を(14)の残部に

溶解して70℃に加熱したものを攪拌しながら添加し、ホモミキサーにて乳化する。冷却後、40℃にて(15)を添加、混合する。

【0031】

〔実施例10〕 メイクアップベースクリーム

(1)ステアリン酸	12.0 (重量%)
(2)セタノール	2.0
(3)グリセリルトリ2-エチルヘキサン酸エステル	2.5
(4)自己乳化型グリセリルモノステアリン酸エステル	2.0
(5)プロピレングリコール	10.0
(6)水酸化カリウム	0.3
(7)パラオキシ安息香酸メチル	0.1
(8)精製水	67.9
(9)酸化チタン	1.0
(10)ベンガラ	0.1
(11)黄酸化鉄	0.4
(12)2-ヒドロキシピメリン酸	0.1
(13)リンゴ酸	0.2
(14)異性化糖混合物	0.2
(15)キトサン（分子量30,000）	0.01重量%
懸濁液	0.6
(16)アミノ酸混合液	0.5
(17)香料	0.1

製法：(1)～(4)の油相成分を混合し、75℃に加熱して均一とする。一方(5)～(8)の水相成分を混合し、75℃に加熱、溶解して均一とし、これに(9)～(11)の顔料を添加し、ホモミキサーにて均一に分散させる。この水相成分に前記油相成分を添加し、ホモミキサーにて乳化した後冷却し、40℃にてあらかじめ混合し均一とした(12)～(16)と、(17)を順次添加、混合する。なお(16)のアミノ酸混合液としては、表7に示す組成のものを用いた。

成 分	含有量(重量%)
トリメチルグリシン	30.00
グリシン	1.00
L-アラニン	0.40
L-プロリン	0.10
L-セリン	1.50
L-スレオニン	0.20
L-アルギニン	0.35
L-リジン	0.70
L-グルタミン酸	0.75
精製水	65.00

【表7】

【0032】

【実施例11】 乳液状ファンデーション

(1)ステアリン酸	2.00 (重量%)
(2)スクワラン	5.00
(3)ミリスチン酸オクチルドデシル	5.00
(4)セタノール	1.00
(5)デカグリセリルモノイソパルミチン酸エステル	9.00
(6)L-プロリン	0.05
(7)1,3-ブチレングリコール	6.00
(8)トリメチルグリシン	0.25
(9)水酸化カリウム	0.10
(10)パラオキシ安息香酸メチル	0.10
(11)精製水	52.60
(12)酸化チタン	9.00
(13)タルク	7.40
(14)ベンガラ	0.50
(15)黄酸化鉄	1.10
(16)黒酸化鉄	0.10
(17)乳酸	0.15
(18)2-ヒドロキシアゼライン酸	0.15
(19)異性化糖混合物	0.20
(20)キトサン(分子量11,000) 0.01重量%	0.15
懸濁液	
(21)香料	0.15

製法：(1)～(5)の油相成分を混合し、75℃に加熱して均一とする。一方(6)～(11)の水相成分を混合し、75℃に加熱、溶解して均一とし、これに(12)～(16)の顔料を添加し、ホモミキサーにて均一に分散させる。この水

相成分に前記油相成分を添加し、ホモミキサーにて均一に乳化した後冷却し、40℃にてあらかじめ混合し均一とした(17)～(20)と、(21)を順次添加、混合する。

【0033】

【実施例12】 ハンドクリーム

(1)セタノール	4.00 (重量%)
(2)ワセリン	2.00
(3)流動パラフィン	10.00
(4)グリセリルモノステアリン酸エステル	1.50
(5)ポリオキシエチレン(60E.O.)グリセリル イソステアリン酸エステル	2.50
(6)酢酸トコフェロール	0.50
(7)グリセリン	20.00
(8)2-ヒドロキシ酢酸	0.25
(9)酒石酸	0.20
(10)クエン酸	0.20
(11)異性化糖混合物	0.35

(12)N-トリメチル化キトサン (分子量25,000)	0.65
0.01重量%水溶液	
(13)アミノ酸混合液	3.00
(14)パラオキシ安息香酸メチル	0.10
(15)精製水	54.75

製法：(1)～(6)の油相成分を混合、溶解して75℃に加熱する。一方、(7)～(15)の水相成分を混合、溶解して75℃に加熱する。次いで、上記水相成分に油相成分を添加して予備乳化した後、ホモミキサーにて均一に乳化し、冷却する。なお(14)のアミノ酸混合液としては、表7に示す組成のものをを用いた。

【0034】本発明の上記実施例のうち、実施例1～実

施例6及び実施例12について、皮膚のしわ及び皮膚弾性に対する改善効果、肌荒れ改善効果、及び保湿性、皮膚刺激感、皮膚異常の発生状況についての評価を行った。その際、表8に示す比較例についても同時に評価を行った。

【表8】

比較例	1	実施例1において異性化糖混合物、キトサン及びグリシンを精製水で代替
	2	実施例2においてキトサン及びL-アラニンを精製水で代替
	3	実施例3において異性化糖混合物及びグリシルグリシンを精製水で代替
	4	実施例4において異性化糖混合物、キトサン及び部分脱アセチル化キチンを精製水で代替
	5	実施例5において2-ヒドロキシ吉草酸、2-ヒドロキシグルタル酸及び異性化糖混合物を精製水で代替
	6	実施例6において2-ヒドロキシ酢酸及び乳酸を精製水で代替
12	12	実施例12において2-ヒドロキシ酢酸、酒石酸、クエン酸及びN-トリメチル化キトサンを精製水で代替

【0035】(1)皮膚のしわ及び皮膚弾性に対する改善効果の評価：しわや皮膚弾性の低下といった皮膚の老化症状が顕著に認められる40～60才代の女性をパネラー（1群20名）とし、各群に本発明の実施例及び比較例のそれぞれをブラインドにて3カ月間使用させて行った。使用は、1日当たり朝、夕1回ずつとした。しわ及び皮膚弾性の各改善状況については、使用試験開始前と使用試験終了後の皮膚の状態を観察し、「改善」、「やや改善」、「変化なし」の3段階にて評価し、各評価を得たパネラー数にて表9に示した。

【0036】

【表9】

試料	皮膚のしわ			皮膚弾性		
	改善	やや改善	変化なし	改善	やや改善	変化なし
実施例	1	17	3	0	18	2
	2	17	3	0	19	1
	3	14	6	0	17	3
	4	17	3	0	18	2
	5	14	6	0	16	4
	6	18	2	0	20	0
	12	16	4	0	17	3
比較例	1	8	11	1	10	9
	2	11	9	0	12	8
	3	8	12	0	10	10
	4	5	14	1	11	9
	5	1	14	5	5	11
	6	2	13	5	9	11
	12	2	12	6	6	12

表9より明らかなように、本発明の実施例使用群では、全パネラーにおいて皮膚のしわ及び皮膚弾性の改善傾向が認められており、皮膚のしわについては70%以上、皮膚弾性については80%以上のパネラーにおいて明確

な改善が見られた。これに対し、2-ヒドロキシ脂肪酸のみを含有する比較例1、2-ヒドロキシ脂肪酸と異性化糖混合物を含有する比較例2、2-ヒドロキシ脂肪酸とキトサンを含有する比較例3、及び2-ヒドロキシ脂肪酸とアミノ酸類とを含有する比較例4の各使用群においては、ほとんどのパネラーで改善傾向は見られたが、明確な改善を認めたのは皮膚のしわについては25%～55%、皮膚弾性については50%～60%にとどまっていた。また、キトサン及びアミノ酸を含有する比較例5、異性化糖混合物、キトサン及びアミノ酸を含有する比較例6、異性化糖混合物及びアミノ酸類を含有する比較例12の各使用群では、皮膚のしわについて明確な改善を認めたのは1例又は2例に過ぎず、5例又は6例については改善を認めなかった。皮膚弾性についても、明確な改善を認めたのは25%～45%に過ぎなかった。

【0037】(2)肌荒れ改善効果の評価：顕著な肌荒れ症状を呈する男女パネラー20名を1群とし、各群に実施例1～実施例6、実施例12、及び比較例1～比較例6、比較例12をそれぞれブラインドにて1日2回3カ月間使用させ、使用開始前及び使用終了後の皮膚状態をマイクロスコープにより観察し、表10に示す判定基準に従って評価、点数化して、20名の平均値にて表11に示した。

【表10】

皮膚の状態	肌荒れの評価点
皮膚、皮丘が鮮明で整っている	1
皮膚、皮丘が明瞭である	2
皮膚は認められるが平坦で、皮丘の形が不明瞭である	3
皮膚、皮丘が不明瞭で、部分的な角質の剥離が認められる	4
皮膚、皮丘が消失し、広範囲において角質の剥離が認められる	5

【0038】

【表11】

試料	肌荒れの評価点	
	使用試験開始前	使用試験終了後
実施例	1	3.65
	2	3.55
	3	3.50
	4	3.70
	5	3.75
	6	3.85
比較例	12	3.65
	1	3.60
	2	3.75
	3	3.75
	4	3.65
	5	3.70
	6	3.55
	12	3.80

表11より明らかなように、本発明の実施例使用群では、いずれも皮膚の状態はほぼ良好な状態まで改善されていた。これに対し、各比較例使用群では肌荒れの改善は認められるものの、その改善度はいずれにおいても不十分であった。

【0039】(3) 保湿性、皮膚刺激感及び皮膚異常の発生状況の評価：20～50才代の女性パネラー20名を1群とし、2週間の使用試験を行い、使用した試料についての保湿性、皮膚刺激感及び皮膚異常の発生状況について評価した。試料の使用は、実施例1～実施例6及び実施例12、比較例1～比較例6及び比較例12について、各パネラーにそれぞれブラインドにて1日2回塗布させて行われた。使用時の保湿性については、表12に示す評価基準に従って官能評価させて点数化し、20名の平均値を求めた。皮膚刺激感については、使用時に感じるヒリヒリ感、チクチク感、ほてりといった刺激感や不快感について、表13に示す基準に従って評価させて点数化し、20名の平均値を求めた。皮膚異常の発生状況については、使用期間中に発赤、発疹及び浮腫といった皮膚異常が発生したかどうかを観察し、かかる異常反応が発生した場合にはその程度を表14に示す基準に従って点数化し、各パネラーにおける評価点の累計について20名の平均値を求めた。これらの結果は表15にまとめて示した。

【表12】

保湿性についての官能評価	点数
非常にしっとり感がある	5
やしっとり感がある	4
通常のしっとり感	3
やしっとり感が無い	2
しっとり感が無い	1

【表13】

刺激感、不快感の程度	評価点
感じない	0
微妙に感じる	1
少し感じる	2
はっきりと感じる	3
やや強く感じる	4
強く感じる	5

【表14】

皮膚異常の発生状況	評価点
発赤を認めない	0
わずかに発赤を認める	1
はっきりと発赤を認める	2
やや強い発赤を認める	3
強い発赤を認める	4
発疹を認めない	0
わずかに発疹を認める	1
はっきりと発疹を認める	2
やや重度の発疹を認める	3
重度の発疹を認める	4
浮腫を認めない	0
わずかに浮腫を認める	1
はっきりと浮腫を認める	2
中程度の浮腫を認める	3
1mmを超える浮腫を認める	4

【0040】

【表15】

試料	保湿性	皮膚刺激感	皮膚異常の発生状況
実施例	1	4.90	0.95
	2	4.90	0.90
	3	4.85	1.00
	4	4.90	0.95
	5	4.90	0.85
	6	4.95	0.40
比較例	12	4.90	0.75
	1	4.45	2.10
	2	4.60	1.55
	3	4.65	1.40
	4	4.50	2.50
	5	4.70	1.15
	6	4.80	0.95
	12	4.75	1.25

表15より明らかなように、本発明の実施例使用群では、保湿性について非常に高い評価が得られており、皮膚刺激感についても、微妙に感じられた程度であった。また使用期間中の皮膚異常についても、一部のパネラーでわずかに発赤と発疹を認めた程度であった。一方、比較例使用群でも保湿性についての評価はほぼ良好であったが、比較例1～比較例4使用群で各対応する実施例使用群に比して若干低い評価となっていた。皮膚刺激感については、2-ヒドロキシ脂肪酸のみを含有する比較例1と、2-ヒドロキシ脂肪酸とアミノ酸類とを含有する比較例4使用群でやや感じられていた。また比較例1及び比

較例4使用群で、若干の皮膚異常の発生が認められた。

【0041】なお本発明の実施例については、25℃で6カ月間保存した場合に、含有成分の分離や凝集、析出、変色、変臭等の状態変化は一切認められなかった。また、男性パネラー30名による48時間の閉塞貼付試験においても、即時型及び遅延型の皮膚刺激性反応は認められなかった。

【0042】

【発明の効果】以上詳述したように、本発明により、保湿作用、角化正常化作用及び真皮線維芽細胞活性化作用が相乗的に増強され且つ持続的であり、有効な皮膚の老

化症状の改善、防止作用、肌荒れ改善作用及び美肌作用を有し、さらに低刺激性を示す皮膚外用剤を得ることができた。

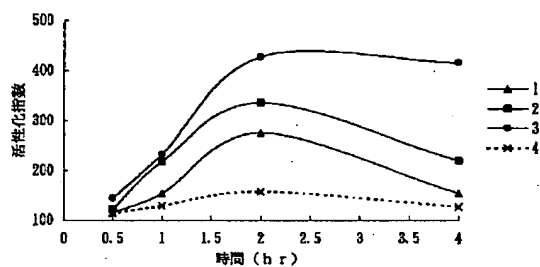
【図面の簡単な説明】

【図1】本発明で皮膚外用剤に含有させる各成分の線維芽細胞活性化作用について示す図である。

【符号の説明】

- 1 試料1
- 2 試料2
- 3 試料3
- 4 陽性対照

【図1】



フロントページの続き

(51) Int. Cl. 6

A 6 1 K 31/19
31/195
31/70
31/73
C 0 8 B 37/08
// C 0 7 H 3/02
3/04

識別記号

ADA
A E D

F I

A 6 1 K 31/19
31/195
31/70
31/73
C 0 8 B 37/08
C 0 7 H 3/02
3/04

ADA
A E D

A